



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Caso de Lipomatose Epidural em Contexto de Infecção por VIH

Catarina do Carmo Janicas

JUNHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Caso de Lipomatose Epidural em Contexto de Infecção por VIH

Catarina do Carmo Janicas

Orientado por:

Prof.^a Doutora Emília Valadas

JUNHO'2017

RESUMO / ABSTRACT

Uma doente do sexo feminino, com diagnóstico de lipodistrofia no contexto de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), desenvolve um quadro de retenção urinária grave com dor e distensão abdominais. A ressonância magnética efetuada revela um alargamento dos canais de conjugação L4-L5 e L5-S1 por interposição de tecido isointenso a gordura, com consequentes compressão radicular e moldagem do saco dural; estes dados são compatíveis com o diagnóstico de lipomatose epidural com disfunção autonómica vesical. Considerados os antecedentes da doente, esta síndrome é enquadrada como uma variante adicional da lipodistrofia previamente diagnosticada. Dado que a laminectomia descompressiva e uma modificação do esquema de terapêutica anti-retroviral combinada (TARc) são inviáveis nesta doente, verifica-se uma necessidade de algaliação permanente. Encontram-se já descritos oito quadros de lipomatose epidural no contexto de infeção por VIH, pelo que se salienta a importância do reconhecimento desta entidade, bem como do desenvolvimento de abordagens eficazes na sua prevenção e tratamento.

Palavras-chave: lipomatose epidural, lipodistrofia, vírus da imunodeficiência humana (VIH), terapêutica anti-retroviral combinada (TARc).

O trabalho final exprime a opinião do autor e não a da Faculdade de Medicina de Lisboa.

A publicação da informação clínica foi devidamente autorizada pela doente.

O trabalho final respeita as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

A female patient diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) associated lipodystrophy develops severe urinary retention, with abdominal pain and distension. The lumbar spine magnetic resonance imaging scan documents a widening of the conjugate foramina L4-L5 and L5-S1 with radicular compression and cord displacement, caused by a growth of tissue isointense to fat in the epidural space; these findings are consistent with the diagnosis of epidural lipomatosis with autonomic bladder dysfunction. Given the patient's personal history, this syndrome is regarded as an additional variant of the previously diagnosed lipodystrophy. The options of performing a decompressive laminectomy and modifying the highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen are unfeasible, so this patient has required urinary catheterization ever since. As eight cases of epidural lipomatosis associated with HIV infection have been described, we highlight the importance of its correct diagnosis and development of effective approaches in its prevention and treatment.

Keywords: epidural lipomatosis, lipodystrophy, human immunodeficiency virus (HIV), highly active antiretroviral therapy (HAART).

This essay expresses the views of the author and not those of the Faculty of Medicine of Lisbon.

The publication of the clinical data was authorized by the patient.

ÍNDICE

Resumo / Abstract	3
Lista de Siglas e Abreviaturas	7
Introdução.....	9
Caso Clínico	15
Discussão.....	21
Conclusão.....	23
Agradecimentos.....	25
Referências Bibliográficas	27
Anexo 1 – Evolução Analítica	37
Anexo 2 – Evolução dos Esquemas de TARc.....	38
Anexo 3 – Evolução Ponderal.....	39
Anexo 4 – Genotipagem e Perfil de Resistência Farmacológica ao 16º Ano Pós-Diagnóstico de Infecção por VIH	40
Anexo 5 – Avaliação Analítica Referente ao Internamento no 18º Ano Pós-Diagnóstico de Infecção por VIH	41
Anexo 6 – Publicações Relativas a Casos de Lipomatose Epidural em Contexto de Infecção por VIH.....	44

Figuras

Figura 1 – Aparência de doente com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH.	12
Figura 2 – Cortes axiais das regiões cervical e malar e sagital da região cervical obtidos por TC com injeção de contraste iodado, em doente com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH.	12
Figura 3 – Cortes axiais da região cervical, obtidos por RM com ponderação em T1, pré- e pós-injeção de gadolínio, em doente com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH.	13
Figura 4 – Corte sagital da coluna dorsal e cervical, obtido por RM com ponderação em T1, em doente com lipomatose epidural e lipohipertrofia da região dorso-cervical em contexto de infeção por VIH.	13
Figura 5 – Radiografia da coluna lombar com incidência ântero-posterior e de perfil, realizada ao 18º APD.	16
Figura 6 – Cortes sagitais da coluna lombar, obtidos por RM com ponderação em T1, realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses	17
Figura 7 – Cortes sagitais da coluna lombar, obtidos por RM com ponderação em STIR, realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses.	18
Figura 8 – Cortes axiais, ao nível dos espaços intersomáticos L4-L5 e L5-S1, obtidos por RM com ponderação em T1, realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses.	18

Tabelas

Tabela 1 – Mecanismos de disfunção do tecido adiposo por fármacos anti-retrovirais.	10
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ALT	Alanina Aminotransferase
APD	Ano Pós-diagnóstico de Infecção por VIH
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
AST	Aspartato Aminotransferase
AZT	Zidovudina
C/EBP- α	<i>CCAAT-enhancer-binding Protein Alpha</i>
CDC	<i>U.S. Centers for Disease Control and Prevention</i>
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DXA <i>scan</i>	Absorciometria por Duplo Feixe de Raios X
ETR	Etravirina
FTC	Emtricitabina
GGT	Gama-glutamyltransferase
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IDV	Indinavir
IMC	Índice de Massa Corporal
II	Inibidor da Integrase
IP	Inibidor da Protease
LDH	Desidrogenase Lática
LPV	Lopinavir
MI	Membro Inferior
NITR	Análogo Nucleosídeo/Nucleotídeo Inibidor da Transcriptase Reversa
nNITR	Análogo Não-Nucleosídeo/Nucleotídeo Inibidor da Transcriptase Reversa
NVP	Nevirapina
PMMA	Polimetilmetacrilato

PON1	Paraoxonase 1
PPAR- γ	<i>Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma</i>
RAL	Raltegravir
RM	Ressonância Magnética
RTV	Ritonavir
SAQ	Saquinavir
SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SREBF1	<i>Sterol Regulatory Element-binding Transcription Factor 1</i>
STIR	<i>Short Tau Inversion Recovery</i>
TARc	Terapêutica Anti-Retroviral Combinada
TC	Tomografia Computorizada
TDF	Tenofovir
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

INTRODUÇÃO

Em Portugal, o prognóstico da infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem vindo a melhorar significativamente: verifica-se uma diminuição da incidência da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e um aumento da esperança de vida.¹ Na origem destas alterações encontram-se as medidas de prevenção e rastreio, bem como a evolução da terapêutica anti-retroviral combinada (TARc). Contudo, dada a sua cronicidade, proporciona-se igualmente um aumento da prevalência de complicações secundárias a esta terapêutica, tanto na população adulta como na pediátrica².

Neste contexto, foi descrita em 1998, pela primeira vez, uma associação entre a lipodistrofia e a realização de terapêutica com inibidor da protease (IP).³ Atualmente, estima-se que a prevalência desta síndrome seja de 10-80%⁴ e que se desenvolva após uma média de 13,9 meses de TARc³, variando estes dados consoante a região geográfica, idade do doente, fatores genéticos, estilo de vida, terapêutica realizada e os critérios de diagnóstico utilizados.^{4,5}

Dado que os doentes são expostos a um esquema multi-farmacológico, tem-se mostrado difícil identificar quais os fármacos que constituem, de facto, um fator de risco significativo para o desenvolvimento de lipodistrofia. Contudo, os mais frequentemente associados são os IPs^{3,6-8} e os análogos nucleosídeos/nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)^{9,10}, sendo os fármacos darunavir¹¹ e nevirapina¹² os únicos estudados que apresentaram um perfil favorável. Estudos mais recentes revelaram ainda que os inibidores da integrase raltegravir¹³ e elvitegravir¹⁴ aumentam igualmente o risco de lipodistrofia. Relativamente aos inibidores da entrada/fusão, o fármaco enfuvirtide aparenta um perfil metabólico favorável¹⁵, não existindo informação referente ao maraviroc.

Um dos mecanismos propostos é a inibição da síntese dos fatores de transcrição adipogénicos *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), *CCAAT-enhancer-binding protein alpha* (C/EBP- α) e *sterol regulatory element-binding transcription factor 1* (SREBF1), bem como da paraoxonase 1 (PON1, esterase acoplada ao colesterol HDL que hidrolisa a homocisteína e degrada os produtos da peroxidação lipídica), interferindo na lipogénese e maturação dos adipócitos (**Tabela 1**).^{16,17} Os IPs atuam ainda por indução da apoptose e autofagia dos pré-adipócitos, seja pela formação de autofagossomas ou pela promoção do *stress* oxidativo.^{11,18-20,12,21} Por inibição da polimerase gama, é induzida uma depleção do ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial com consequente disfunção da cadeia respiratória, culminando numa disfunção das várias vias metabólicas e na apoptose já referida.^{11,21-28} Postula-se

ainda que a libertação aumentada de espécies reativas de oxigénio e de fatores inflamatórios iniba o transporte de glicose e as vias de sinalização mediadas pela insulina.^{11,20,12,21} Por fim, está demonstrado que múltiplos IPs, por inibição direta da enzima zinco-metalopeptidase STE24²⁹, inibem a modificação pós-traducional da pré-lamina A em lamina A^{30,31}, que contribui para a estabilidade estrutural e funcional do núcleo; esta instabilidade e a própria acumulação de pré-lamina A contribuem igualmente para o desenvolvimento de lipodistrofia e síndrome metabólica.³²

Mecanismo de disfunção do tecido adiposo	Fármacos anti-retrovirais associados
Inibição da adipogénese, diferenciação ou função dos adipócitos	<u>NITR</u> : abacavir ³³ , estavudina ^{24,33} , lamivudina ³³ , zalcitabina ³³ , zidovudina ³³ <u>nNITR</u> : efavirenz ^{14,12,21,33,34} , rilpivirina ²¹ <u>II</u> : elvitegravir ¹⁴ <u>IP</u> : amprenavir ³³ , atazanavir ^{17,33} , indinavir ³⁵ , lopinavir/ritonavir ^{11,28,34} , nelfinavir ³³ , ritonavir ^{11,17,33} , saquinavir ^{17,19}
Apoptose ou autofagia dos pré-adipócitos	<u>IP</u> : atazanavir ¹⁸ , ritonavir ¹⁸ , saquinavir ¹⁹
Disfunção mitocondrial	<u>NITR</u> : didanosina ³⁵ , estavudina ^{24,25,35} , tenofovir/emtricitabina ²⁷ , zalcitabina ³⁵ , zidovudina/lamivudina ²⁶ <u>IP</u> : atazanavir ¹⁸ , atazanavir/ritonavir ¹¹ , lopinavir/ritonavir ^{11,26} , ritonavir ¹¹ , saquinavir ¹⁹
Disfunção do metabolismo lipídico e glicídico	<u>NITR</u> : estavudina ²⁴ <u>nNITR</u> : efavirenz ^{14,21} <u>II</u> : elvitegravir ¹⁴ <u>IP</u> : lopinavir/ritonavir ^{11,28} , ritonavir ¹¹
Promoção da inflamação	<u>nNITR</u> : efavirenz ^{14,12,21} , rilpivirina ²¹ <u>IP</u> : atazanavir/ritonavir ¹¹ , indinavir ²⁰ , lopinavir/ritonavir ^{11,20} , nelfinavir ²⁰ , ritonavir ^{11,20} , saquinavir ³⁵
Acumulação de pré-lamina A	<u>IP</u> : indinavir ³¹ , lopinavir ²⁹ , nelfinavir ³¹ , ritonavir ²⁹ , tipranavir ²⁹
Desconhecido	<u>II</u> : raltegravir ¹³

Tabela 1 – Mecanismos de disfunção do tecido adiposo por fármacos anti-retrovirais. II, Inibidor da Integrase. IP, inibidor da protease. NITR, análogo nucleosídeo/nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa. nNITR, análogo não-nucleosídeo/nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa. Adaptado de Erlandson K, Lake J. 2016.³⁶

É de ressaltar que se encontram descritos casos de lipodistrofia em doentes nunca submetidos a TARc, sugerindo a existência de outros mecanismos inerentes à própria infecção:^{23,37} verifica-se uma diminuição do efluxo de colesterol dos macrófagos³⁸, da clearance de lipoproteínas enriquecidas em triglicéridos³⁹ e da supressão da lipólise⁴⁰, bem como uma disfunção do metabolismo dos ácidos gordos⁴⁰. Analiticamente, estas alterações manifestam-se por um aumento dos triglicéridos e diminuição do colesterol HDL.²³ Adicionalmente, os doentes apresentam uma disfunção do microbioma intestinal, causada pela inflamação persistente⁴¹, depleção linfocitária ao nível do tecido linfoide intestinal^{42,43} e pelo predomínio de agentes oportunistas⁴¹. O consequente aumento da translocação bacteriana para a corrente sanguínea^{41,44} perpetua a resposta inflamatória sistémica, ocorrendo um aumento da síntese hepática de triglicéridos, concomitante à de proteínas de fase aguda, que se irão depositar nas vísceras e contribuir para o desenvolvimento da lipohipertrofia peri-visceral.^{36,43,45,46}

Clinicamente, esta síndrome manifesta-se por lipoatrofia e/ou lipohipertrofia^{3,47}, bem como por um aumento do risco cardiovascular, secundário à dislipidémia^{3,48–50} e ao aumento da resistência à insulina^{3,49}. Enquanto o padrão de lipoatrofia é mais frequente nos doentes do sexo masculino, o padrão de lipohipertrofia é mais frequente nos doentes do sexo feminino.⁵ A lipoatrofia ocorre sobretudo ao nível da região malar, membros superiores, nádegas e coxas,^{3,47} sendo que a lipohipertrofia predomina nas regiões dorsocervical, cervical anterior, mamária e abdominal peri-visceral^{3,47,51} (**Figura 1**). Uma variante adicional e rara de lipohipertrofia é a lipomatose epidural, com oito casos descritos, manifestando-se por alterações neurológicas consequentes à compressão medular e/ou radicular associada.^{52–59} Encontram-se ainda descritos três casos com desenvolvimento concomitante de múltiplos angioliipomas subcutâneos, clinicamente caracterizados como tumefações de limites bem definidos, com consistência firme e dolorosas à palpação.⁶⁰ De realçar que, ao contrário das restantes manifestações, em que há uma variação homogénea do tecido adiposo acumulado na região anatómica, a angioliipomatose consiste no desenvolvimento de formações nodulares.

A distribuição do tecido adiposo é bastante relevante enquanto preditor do risco cardiovascular: a presença de lipohipertrofia peri-visceral e intramuscular correlaciona-se fortemente com uma resistência aumentada à insulina, algo que não se verifica com o índice de massa corporal, lipohipertrofia subcutânea ou realização de TARc *per se*.⁶¹

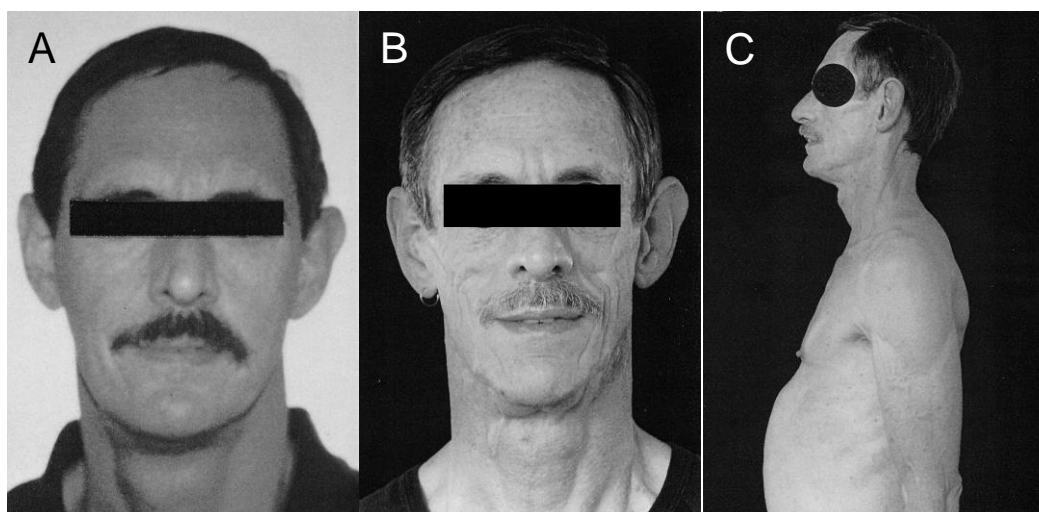


Figura 1 – Aparência de doente com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH. (A) Aparência prévia ao início da terapêutica com ritonavir e saquinavir. (B) Lipoatrofia facial, (C) lipoatrofia dos membros superiores e lipohipertrofia abdominal peri-visceral após 2 anos de terapêutica. Adaptado de Carr A, Samaras K, Burton S, et al. 1998.³

O diagnóstico é predominantemente clínico e por avaliação laboratorial do perfil metabólico, podendo ser complementado com escalas antropométricas⁶². Métodos de imagem como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) revelam uma lipohipertrofia abdominal peri-visceral, sem alteração significativa do tecido adiposo abdominal subcutâneo, bem como a lipohipertrofia dorsocervical, cervical anterior e epidural já descrita (**Figuras 2, 3 e 4**).^{52,63} A absorciometria por duplo feixe de raios X (*DXA scan*) revela um aumento proporcional da fração de tecido adiposo corporal⁶⁴, bem como uma diminuição da densidade óssea das vértebras lombares⁶⁵. Com exceção dos casos de lipomatose epidural, estes métodos complementares não influenciam a decisão clínica, possuindo um interesse essencialmente académico.⁴⁸

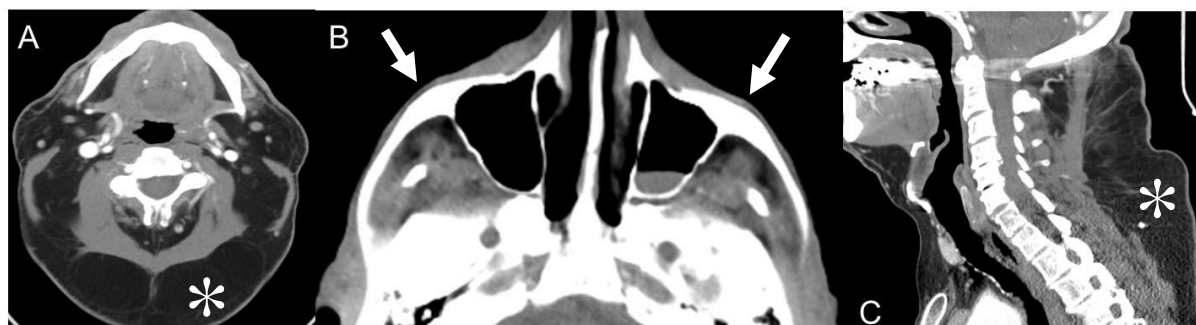


Figura 2 – Cortes axiais das regiões (A) cervical e (B) malar e (C) sagital da região cervical obtidos por TC com injeção de contraste iodado, em doente com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH. Observa-se uma lipohipertrofia da região dorsocervical (*) e lipoatrofia da região malar (setas). Adaptado de Hazany S, Rojas R, Moonis G. 2012.⁶³

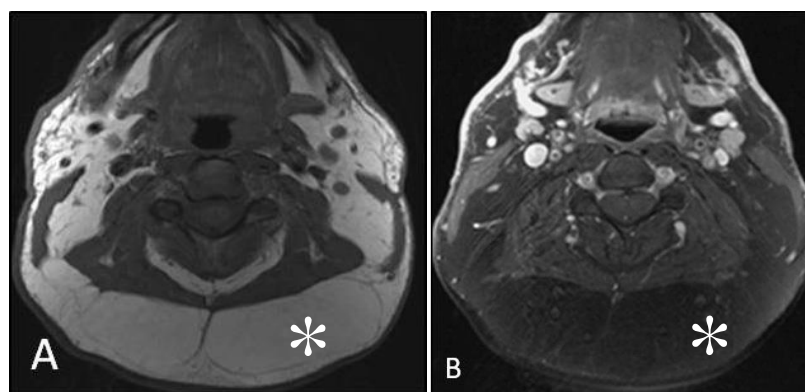


Figura 3 – Cortes axiais da região cervical, obtidos por RM com ponderação em T1, (A) pré- e (B) pós-injeção de gadolínio, em doente com lipodistrofia em contexto de infecção por VIH. Observa-se uma lipohipertrofia da região dorsocervical (*). Adaptado de Hazany S, Rojas R, Moonis G. 2012.⁶³



Figura 4 – Corte sagital da coluna dorsal e cervical, obtido por RM com ponderação em T1, em doente com lipomatose epidural (seta) e lipohipertrofia da região dorso-cervical (*) em contexto de infecção por VIH. Adaptado de Ebricht JR, Stellini MA, Tselis AC. 2001.⁵²

Relativamente à abordagem terapêutica, a substituição dos fármacos anti-retrovirais pode ser eficaz na remissão das manifestações.⁶⁶⁻⁶⁹ Por outro lado, as alterações do perfil metabólico devem ser corrigidas com recurso a dieta⁷⁰, exercício físico⁷¹, metformina⁷² e estatinas^{73,74} ou fibratos⁷⁴. Os resultados em relação à eficácia e segurança das tiazolidinedionas neste contexto têm sido díspares⁷⁵⁻⁷⁸, estando descrito um aumento da quantidade de tecido adiposo

subcutâneo nas regiões não lipoatróficas⁷⁹, contrariamente ao que seria desejável. Estando igualmente descrito um agravamento do perfil lipídico aquando da administração de contraceção oral combinada⁸⁰, aconselha-se o recurso a métodos contraceptivos alternativos.

Em 2010, foi aprovado nos Estados Unidos da América o fármaco tesamorelina, análogo de um fator libertador de hormona do crescimento, para o tratamento da lipohipertrofia abdominal peri-visceral; esta aprovação teve por base a demonstração de uma diminuição significativa do tecido adiposo abdominal peri-visceral e de uma melhoria do perfil lipídico.⁸¹⁻⁸⁴ Ao contrário das artralguas, edema periférico e hiperglicemia marcada que se observam com a administração de hormona do crescimento recombinante⁸⁴⁻⁸⁶, a tesamorelina parece não provocar efeitos adversos significativos⁸¹⁻⁸³.

Dado que um dos mecanismos propostos para o desenvolvimento de lipodistrofia é a inibição da expressão do PPAR- γ ,¹⁶ encontra-se em fase inicial o estudo dos efeitos possivelmente terapêuticos dos isómeros cis-9 e trans-11 do ácido linoleico conjugado, um conhecido agonista deste recetor.⁸⁷

Por outro lado, encontram-se em desenvolvimento terapêuticas que diminuam a translocação bacteriana^{88,89} e/ou limitem a subsequente resposta inflamatória⁹⁰. A eficácia dos antibióticos⁸⁸ e próbióticos^{89,90} estudados tem sido avaliada através da evolução dos parâmetros inflamatórios, desconhecendo-se ainda o impacto clínico na lipodistrofia.

A abordagem cirúrgica depende das manifestações apresentadas pelo doente. Nos casos de lipohipertrofia, a lipossucção e a lipectomia podem ser benéficas, sendo possível a subsequente transferência do tecido para regiões lipoatróficas; contudo, a recorrência é frequente.⁹¹ Nos doentes que apresentem lipomatose epidural, é sugerida a laminectomia descompressiva.^{52,55} Em doentes com lipoatrofia, para além da lipotransferência autóloga já referida, encontra-se disponível o preenchimento com polimetilmetacrilato (PMMA, com efeito permanente)^{92,93} ou ácido hialurónico (com efeito temporário)^{94,95}.

Realçando o impacto que esta síndrome representa na autoestima e saúde mental dos doentes, com repercussão na adesão à terapêutica,⁹⁶⁻⁹⁸ deve ser igualmente considerado o acompanhamento psiquiátrico e/ou psicológico.

CASO CLÍNICO

Uma doente do sexo feminino, leucodérmica, é diagnosticada aos 37 anos de idade com infecção por VIH-1 do subtipo G, no seguimento de um episódio exuberante de candidose oral. A sua infecção é enquadrada, segundo o Sistema de Classificação CDC para Infecção por VIH⁹⁹, no estágio CDC B2 (**Anexo 1 – Evolução Analítica**). Apuram-se à data contactos sexuais heterossexuais sem recurso a preservativo, não se verificando antecedentes de consumos endovenosos, transfusão ou administração de outros derivados sanguíneos, diálise renal ou transplantação de órgão.

Apesar de iniciar então TARc (**Anexo 2 – Evolução dos Esquemas de TARc**), mantém-se em falência terapêutica durante 16 anos. Isto, dadas as múltiplas resistências secundárias a períodos de autossuspensão terapêutica, motivados pelo desenvolvimento de vômitos, epigastria, diarreia e anorexia com perda ponderal (**Anexo 3 – Evolução Ponderal**). Ao 16º ano pós-diagnóstico de infecção por VIH (APD), de acordo com a genotipagem e perfil de resistência farmacológica efetuados à data (**Anexo 4 – Genotipagem e Perfil de Resistência Farmacológica ao 16º APD**), inicia um esquema terapêutico constituído por darunavir/ritonavir, etravirina e raltegravir. Desde então, a carga viral permanece indetetável, verificando-se igualmente uma boa tolerância e progressiva recuperação ponderal.

Clinicamente, este período é pautado por episódios de humor depressivo com insónia, candidose oral, infeções recorrentes do trato urinário, síndromes gripais prolongados e reativações da infecção por herpes-zoster. Ao terceiro APD, desenvolve uma polineuropatia periférica dos membros inferiores, sendo assumida uma associação à infecção por VIH. Ao 16º APD, a doente é ainda diagnosticada com lipodistrofia, presumindo-se novamente como etiologia a infecção por VIH e os esquemas de TARc até então realizados.

São igualmente de destacar os antecedentes pessoais de doença pulmonar obstrutiva crónica, enfisema pulmonar e insuficiência respiratória global (em contexto de tabagismo prolongado não quantificado), hipertensão pulmonar pós-episódio de tromboembolismo pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. Adicionalmente à TARc, encontra-se medicada com salbutamol, brometo de ipratrópio, aminofilina, ácido acetilsalicílico, furosemida, captopril, lorazepam, lactulose e metoclopramida, encontrando-se igualmente sujeita a oxigenoterapia de longa duração com débito de 1,5L/min.

Aos 55 anos de idade, encontrando-se no 18º APD com contagem de linfócitos T CD4+ de 48/ μ L e sem carga viral detetável, a doente sofre uma queda, da qual resulta uma fratura do colo do fêmur; não sendo intervencionada pela Ortopedia, a doente perde a capacidade de marcha autónoma e torna-se completamente dependente nas atividades da vida diária. Concomitantemente, desenvolve um quadro progressivo de lombalgia intensa, pelo que são realizadas uma radiografia (**Figura 5**) e uma RM da coluna lombar (**Figuras 6-A, 7-A e 8-A**). Postula-se então uma associação entre este quadro e as hérnias discais, osteopenia acentuada e irregularidades dos planaltos vertebrais observadas nas imagens.

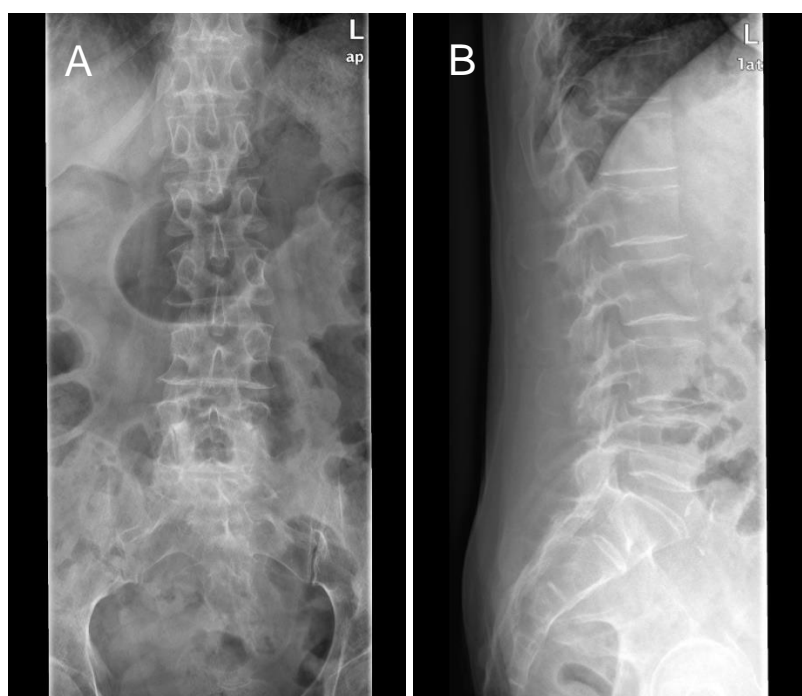


Figura 5 – Radiografia da coluna lombar com incidência (A) ântero-posterior e de (B) perfil, realizada ao 18º APD. Observa-se uma osteopenia acentuada, bem como irregularidades de múltiplos dos planaltos vertebrais.

Ao longo dos três meses seguintes, desenvolve um quadro de dor e distensão abdominais, edema significativo dos membros inferiores e dispneia, pelo que é encaminhada ao Serviço de Urgência pelo médico assistente. À observação, destaca-se uma saturação periférica de oxigénio de 95%, sob oxigenoterapia com débito de 2L/min, e uma hepatomegalia de quatro centímetros. A avaliação analítica subsequente revela uma anemia normocítica normocrómica, leucopenia e elevação das proteínas de fase aguda (**Anexo 5 – Avaliação Analítica Referente ao Internamento no 18º APD**). Relativamente aos métodos de imagem, a telerradiografia torácica revela uma discreta cisurite direita e a ecografia abdominal, de difícil avaliação por interposição gasosa, confirma a hepato-esplenomegalia, não revelando outras alterações. Desta forma, a doente é internada para esclarecimento do quadro, com reforço da terapêutica diurética (para compensação da sua insuficiência cardíaca congestiva prévia).

Por manutenção da dor e distensão abdominais, é efetuada uma avaliação ginecológica que, com recurso a ecografia por vias supra-púbica e endocavitária, revela uma bexiga repleta compatível com retenção urinária. Dado que a urocultura é negativa e a algaliação provoca apenas alívio ligeiro da lombalgia, é realizada uma TC abdomino-pélvica, tendo como objetivo averiguar a presença de lesões radiculares que suportem a hipótese de uma bexiga neurogénica, enquadrando todo o quadro numa síndrome de compressão radicular. Este exame evidencia, para além de múltiplas alterações sem significado clínico, irregularidades dos planaltos superiores dos corpos vertebrais do segmento lombar; é sugerida a realização de uma RM da coluna lombar. Este exame revela um afundamento significativo da vertente central dos corpos vertebrais lombares, consequente a prováveis fraturas osteoporóticas, bem como um alargamento dos canais de conjugação L4-L5 e L5-S1 por interposição de tecido isointenso a gordura com origem no espaço epidural, condicionando uma moldagem da vertente lateral do saco dural e compressão radicular bilateral (**Figuras 6-B, 7-B e 8-B**).



Figura 6 – Cortes sagitais da coluna lombar, obtidos por RM com ponderação em T1, realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses. (A) Inicialmente, observam-se irregularidades de múltiplos dos planaltos vertebrais, igualmente observáveis na radiografia previamente realizada. (B) Após um período de 3 meses, verifica-se um afundamento da vertente central dos corpos vertebrais, consequente a fraturas de provável origem osteoporótica (). Verifica-se igualmente uma acentuada hipertrofia do tecido adiposo epidural (setas), condicionando uma moldagem do saco dural.*

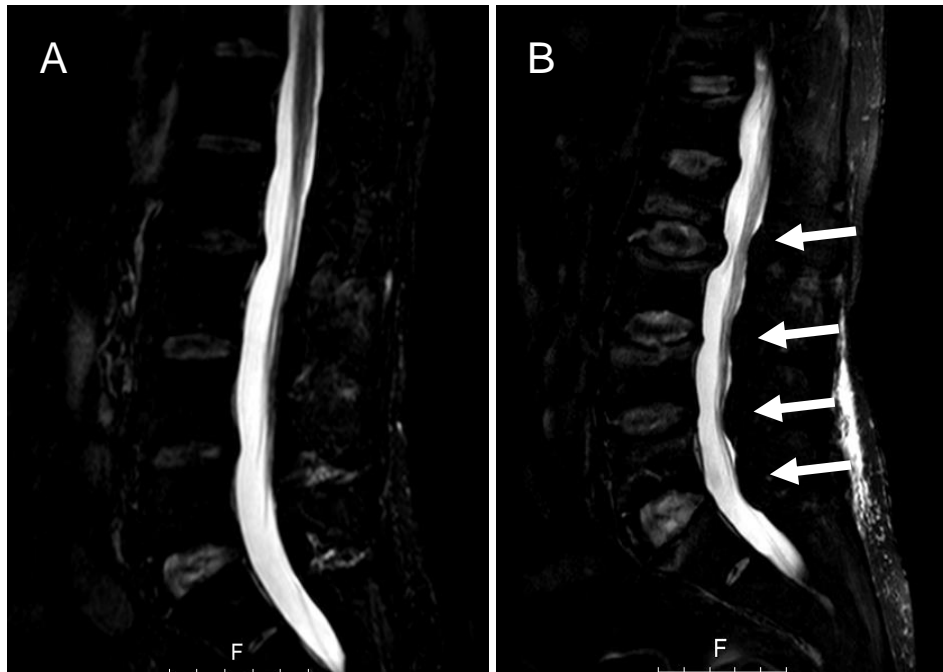


Figura 7 – Cortes sagitais da coluna lombar, obtidos por RM com ponderação em short tau inversion recovery (STIR), realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses (A→B). Observa-se uma franca moldagem do saco dural, causada pela hipertrofia do tecido adiposo epidural (setas).

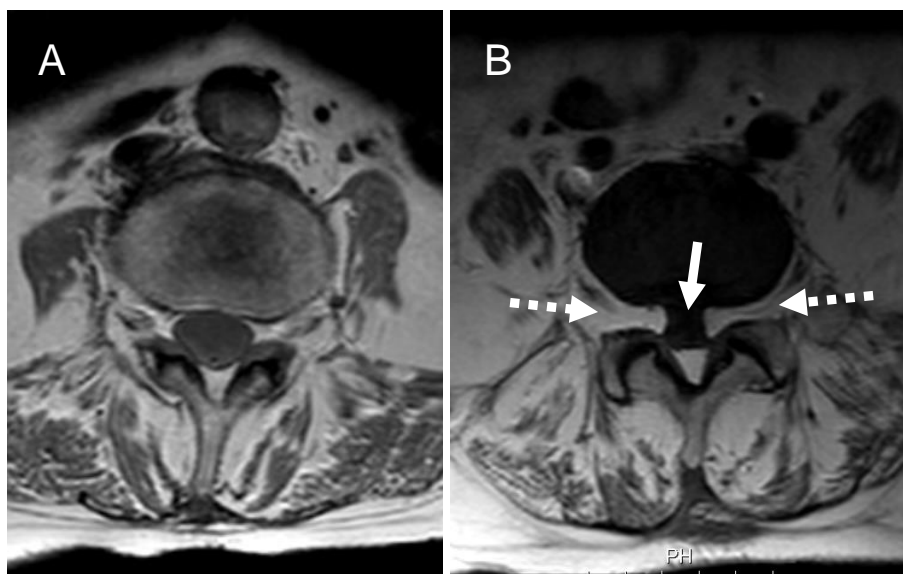


Figura 8 – Cortes axiais, ao nível dos espaços intersomáticos (A) L4-L5 e (B) L5-S1, obtidos por RM com ponderação em T1, realizadas ao 18º APD, com um intervalo de três meses (A→B). Verifica-se uma hipertrofia do tecido adiposo epidural em “forma de estrela”, condicionando moldagem do saco dural (seta contínua). Encontra-se igualmente presente uma componente foraminal (setas tracejadas), responsável pelo alargamento dos canais de conjugação L4-L5 e L5-S1 e respetiva compressão radicular bilateral.

O caso é discutido com a Neurocirurgia, que considera as fraturas vertebrais insuficientes para o desenvolvimento do quadro. É então colocada a hipótese de este tecido, isointenso e em continuação com o tecido adiposo epidural, causar compressão radicular, com consequentes lombalgia e disfunção neurogénica da bexiga. Tendo a doente sido previamente diagnosticada com lipodistrofia em contexto de infeção por VIH, e não se apurando disfunção tiroideia nem realização de corticoterapia, postula-se que a lipomatose epidural represente uma variante clínica desta mesma lipodistrofia.

A Ortopedia é contactada de forma a discutir uma possível abordagem terapêutica cirúrgica. Contudo, dado que as comorbilidades da doente aumentam significativamente o risco cirúrgico e a expectativa de sobrevida é considerada reduzida, é excluída esta abordagem. Alternativamente, é utilizado um colete ortopédico, de forma a estabilizar as fraturas vertebrais e permitir o levante, e iniciada fisioterapia.

Ao longo do restante período de internamento, a doente desenvolve uma reativação da infeção por herpes-zoster no dermatomo L4-L5 direito e uma infeção urinária por leveduras; ambas as intercorrências são resolvidas com a administração respetiva de aciclovir e fluconazol.

Após um total de seis semanas de internamento, a doente tem alta clínica com indicação para manutenção da fisioterapia (à qual não adere) e da algaliação, sendo igualmente encaminhada para a consulta de Urologia.

Desde então, a doente mantém o seguimento em consulta de Urologia com reavaliação periódica da algaliação, não se verificando qualquer melhoria do quadro de retenção urinária ou possibilidade de desalgaliação. Adicionalmente, é tentado um alívio sintomático da lombalgia com a administração de 1000mg de paracetamol *per os* em regime bidiário, sem resultados significativos.

DISCUSSÃO

Na sequência deste caso, foi efetuada uma pesquisa na literatura constante nas bases de dados Medline e b-On com o seguinte algoritmo, bem como uma revisão das referências bibliográficas incluídas nas publicações acedidas.

(hiv OR human immunodeficiency virus OR highly active antiretroviral therapy) AND (lipodystrophy OR lipomatosis OR lipohypertrophy) AND (cord compression OR radiculopathy OR foraminal OR spinal OR epidural)

Como resultado, foram encontradas oito publicações relativas a lipomatose epidural em contexto de infecção por VIH (**Anexo 6 – Publicações Relativas a Casos de Lipomatose Epidural em Contexto de Infecção por VIH**).^{52–59}

A lipomatose epidural, apesar de já ter sido descrita no contexto de infecção por VIH e TARc^{52–59}, hipotireoidismo¹⁰⁰, prolactinoma¹⁰¹, síndrome de Cushing¹⁰² e obesidade¹⁰³, encontra-se mais frequentemente associada a corticoterapia^{104,105}. Adicionalmente ao facto de a doente apresentar continuamente um défice ponderal (**Anexo 3 – Evolução Ponderal**), não são identificadas intercorrências ou alterações da terapêutica que justifiquem o desenvolvimento de uma lipohipertrofia epidural acentuada num período de três meses; a última alteração ao esquema de TARc é efetuada dois anos antes do desenvolvimento do quadro (apesar de dois dos quatro fármacos terem associação demonstrada com lipodistrofia). Embora o desenvolvimento simultâneo de fraturas osteoporóticas das vértebras lombares sugerira hipercortisolismo, não se encontra documentada qualquer terapêutica corticoide e estas mesmas lesões já foram descritas no contexto de lipodistrofia *per se*⁶⁵.

A consequente compressão medular e/ou radicular provoca lombalgia (geralmente o sintoma mais precoce) e alterações sensitivas e/ou motoras dos membros inferiores, podendo, menos frequentemente, ocorrer disfunção intestinal e vesical.^{52,53,55–59,102,106} O quadro de dor e distensão abdominais apresentado pela doente constitui uma tradução da distensão vesical e, consequentemente, peritoneal, sendo os restantes sintomas atribuíveis à descompensação das suas comorbilidades; sendo a lombalgia prévia ao desenvolvimento da lipomatose epidural, admite-se uma associação às fraturas osteoporóticas das vértebras lombares e não a esta entidade.

A abordagem terapêutica com melhores resultados é a cirúrgica, consistindo numa laminectomia descompressiva,^{52,55} a substituição de fármacos anti-retrovirais⁵³ e a perda ponderal^{59,107} podem revelar-se igualmente benéficas. Contudo, nenhuma destas abordagens é atualmente viável para esta doente: o seu elevado risco cirúrgico impossibilita a intervenção cirúrgica e o seu perfil de resistência farmacológica dificulta o equilíbrio entre a remissão da lipodistrofia e a supressão da carga viral.

As limitações desta descrição encontram-se bem patentes; por não terem sido realizadas posteriores RMs da coluna lombar, não se possuem ainda dados que permitam documentar a evolução imagiológica da lesão. Adicionalmente, não é possível relatar um fator desencadeante nem uma abordagem terapêutica bem-sucedida. Apesar de tudo, esta descrição pretende alertar a comunidade médica para o diagnóstico das múltiplas variantes da lipodistrofia e para o seu impacto numa população sujeita a TARc por períodos cada vez mais prolongados.

CONCLUSÃO

Tal como referido anteriormente, a alteração da distribuição do tecido adiposo em contexto de infecção por VIH tem sido vista como um problema de cariz essencialmente estético; as alterações do perfil metabólico associadas são já corrigíveis com terapêutica farmacológica.

Contudo, dado o progressivo aumento da esperança de vida destes doentes, a incidência de lipodistrofia poderá vir a aumentar, encontrando-se aqui relatado um caso em que a lipohipertrofia condiciona de forma direta e indireta, respetivamente, a sua morbilidade e mortalidade.

Realça-se assim a importância do desenvolvimento de abordagens eficazes na prevenção e tratamento da lipodistrofia em contexto de infecção por VIH.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar o meu agradecimento à Prof.^a Doutora Emília Valadas, pelo fornecimento de todos os dados clínicos necessários e pelo seu apoio ao longo deste projeto, bem como à Doutora Sofia Reimão, pela sua colaboração na seleção e discussão das imagens aqui apresentadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martins HC. Infecção VIH/SIDA: a situação em Portugal a 31 de dezembro de 2015. INSA. Lisboa: 2016.
2. Espiau M, Yeste D, Noguera-Julian A, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents living with HIV. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(6):e171–6.
3. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51–8.
4. Alves MD, Brites C, Sprinz E. HIV-associated lipodystrophy: A review from a Brazilian perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10(1):559–66.
5. Redó MS, Freud HK. Impacto del sexo en el síndrome de lipodistrofia en pacientes con infección por el VIH y su asociación con factores de riesgo cardiovascular. *An Med Interna* 2007;24:168–72.
6. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002;16(18):2447–54.
7. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15(11):1389–98.
8. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2016;357(9256):592–8.
9. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15(7):847–55.
10. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999;13(13):1659–67.
11. Capel E, Auclair M, Caron-Debarle M, Capeau J. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and

- human adipocytes. *Antivir Ther* 2012;17(3):549–56.
12. Díaz-Delfín J, del Mar Gutiérrez M, Gallego-Escuredo JM, et al. Effects of nevirapine and efavirenz on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. *Antiviral Res* 2011;91(2):112–9.
13. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016;62(7):853–62.
14. Moure R, Domingo P, Gallego-Escuredo JM, et al. Impact of elvitegravir on human adipocytes: alterations in differentiation, gene expression and release of adipokines and cytokines. *Antiviral Res* 2016;132:59–65.
15. Cooper D, Cordery D, Reiss P, et al. The effects of enfuvirtide therapy on body composition and metabolic parameters over 48 weeks in the TORO body imaging substudy. *HIV Med* 2011;12:31–9.
16. Pacenti M, Barzon L, Favaretto F, et al. Microarray analysis during adipogenesis identifies new genes altered by antiretroviral drugs. *AIDS* 2006;20(13):1691–705.
17. Pastryk JE, Rusek M, Beltowski J. Effects of antiretroviral treatment on paraoxonase 1 (PON1) activity in rats. *Chem Biol Interact* 2016;259(Pt B):407–12.
18. Gibellini L, De Biasi S, Pinti M, et al. The protease inhibitor atazanavir triggers autophagy and mitophagy in human preadipocytes. *AIDS* 2012;26(16):2017–26.
19. Bociaga-Jasik M, Polus A, Górska J, et al. Metabolic effects of the HIV protease inhibitor – saquinavir in differentiating human preadipocytes. *Pharmacol Reports* 2013;65:937–50.
20. Lagathu C, Eustace B, Prot M, et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther* 2007;12(4):489–500.
21. Díaz-Delfín J, Domingo P, Mateo G, Domingo C, Giralt M. Effects of rilpivirine on human adipocyte differentiation, gene expression, and release of adipokines and cytokines. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(6):3369–75.
22. Lee H, Hanes J, Johnson KA. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry* 2003;42(50):14711–9.

23. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2016;7(12):787–96.
24. Gallego-Escuredo M, Torres F, Gutierrez M, et al. Effects of switching from stavudine to raltegravir on subcutaneous adipose tissue in HIV-infected patients with HIV / HAART-associated lipodystrophy syndrome (HALS). A clinical and molecular study. *PLoS One* 2014;9(2):e89088.
25. Menezes CN, Duarte R, Dickens C, et al. The early effects of stavudine compared with tenofovir on adipocyte gene expression , mitochondrial DNA copy number and metabolic parameters in South African HIV-infected patients : a randomized trial. *HIV Med* 2013;14:217–25.
26. Feeney ER, van Vonderen MGA, Wit F, et al. Zidovudine/lamivudine but not nevirapine in combination with lopinavir/ritonavir decreases subcutaneous adipose tissue mitochondrial DNA. *AIDS* 2012;26(17):2165–74.
27. Mccomsey GA, Daar ES, Riordan MO, et al. Changes in fat mitochondrial DNA and function in subjects randomized to abacavir- lamivudine or tenofovir DF–emtricitabine with atazanavir-ritonavir or efavirenz: AIDS clinical trials group study A5224s , substudy of A5202. *J Infect Dis* 2013;207:604–11.
28. Kitazawa T, Yoshino Y, Suzuki S, Koga I, Ota Y. Lopinavir inhibits insulin signaling by promoting protein tyrosine phosphatase 1B expression. *Exp Ther Med* 2014;8:851–5.
29. Hudon SE, Coffinier C, Michaelis S, Fong LG, Young SG, Hrycyna CA. HIV-protease inhibitors block the enzymatic activity of purified Ste24p. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;374:365–8.
30. Béréziat V, Cervera P. LMNA mutations induce a non-inflammatory fibrosis and a brown fat-like dystrophy of enlarged cervical adipose tissue. *Am J Pathol* 2011;179(5):2443–53.
31. Guerci B, Laville M, Narbonne H, Bodemer C, Lascols O. Human lipodystrophies linked to mutations in A-type lamins and to HIV protease inhibitor therapy are both associated with prelamin A accumulation , oxidative stress and premature cellular senescence. *Cell Death Differ* 2007;14:1759–67.
32. Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr Opin Cell Biol* 2006;18:335–41.

33. Minami R, Yamamoto M. Comparison of the influence of four classes of HIV antiretrovirals on adipogenic differentiation: the minimal effect of raltegravir and atazanavir. *J Infect Chemother* 2011;17(2):183–8.
34. Gallego-Escuredo JM, Del Mar Gutierrez M, Diaz-Delfin J, et al. Differential effects of efavirenz and lopinavir/ritonavir on human adipocyte differentiation, gene expression and release of adipokines and pro-inflammatory cytokines. *Curr HIV Res* 2010;8(7):545–53.
35. Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J, et al. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:648–60.
36. Erlandson KM, Lake JE. Fat matters : understanding the role of adipose tissue in health in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016;13:20–30.
37. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IVD. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999;13(6).
38. Mujawar Z, Rose H, Morrow MP, et al. Human immunodeficiency virus impairs reverse cholesterol transport from macrophages. *PLoS Biol* 2006;4(11):e365.
39. Das S, SHahmanesh M, Stolinski M, et al. In treatment-naïve and antiretroviral-treated subjects with HIV, reduced plasma adiponectin is associated with a reduced fractional clearance rate of VLDL, IDL and LDL apolipoprotein B-100. *Diabetologia* 2006;49:538–42.
40. Haugaard SB, Andersen O, Pedersen SB, et al. Tumor necrosis factor α is associated with insulin-mediated suppression of free fatty acids and net lipid oxidation in HIV-infected patients with lipodystrophy. *Metab Clin Exp* 2006;55:175–82.
41. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):2–18.
42. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200(6).
43. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135(1):226–33.
44. Mchardy IH, Li X, Tong M, et al. HIV infection is associated with compositional and

- functional shifts in the rectal mucosal microbiota. *Microbiome* 2013;1(26):1–12.
45. Dillon SM, Lee EJ, Kotter C V, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol* 2014;7(4):983–94.
46. Lozupone CA, Rhodes ME, Neff CP, et al. HIV-induced alteration in gut microbiota. *Gut Microbes* 2016;5(4):562–70.
47. Mulligan K, Parker R a, Komarow L, et al. Mixed patterns of changes in central and peripheral fat following initiation of antiretroviral therapy in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(5):590–7.
48. Wohl DA, Mccomsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2005;43:645–53.
49. Galescu O, Bhangoo A, Ten S. Insulin resistance, lipodystrophy and cardiometabolic syndrome in HIV/AIDS. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14(2):133–40.
50. van Zoest RA, Wit FW, Kooij KW, et al. Higher prevalence of hypertension in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy is associated with changes in body composition and prior stavudine exposure. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):205–13.
51. Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. “Buffalo hump” in men with HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351(9106):867–70.
52. Ebright JR, Stellini MA, Tselis AC. Spinal epidural lipomatosis in a human immunodeficiency virus – positive patient receiving steroids and protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:e90–1.
53. Cersósimo MG, Lasala B, Folgar S, Micheli F. Epidural lipomatosis secondary to indinavir in an HIV-positive patient. *Clin Neuropharmacol* 2002;25(1):51–4.
54. Schürmann D, Rademaker J, Trottenberg T, Bergmann F, Wesselmann H, Suttorp N. Spinal epidural lipomatosis: a manifestation of HAART-associated lipodystrophy. *AIDS* 2005;19(17):2052–4.
55. Vince GH, Brucker C, Langmann P, Herbold C, Solymosi L, Roosen K. Epidural spinal lipomatosis with acute onset of paraplegia in an HIV-positive patient treated with corticosteroids and protease inhibitor: case report. *Spine* 2005;30(17):E524–7.

56. García-Lázaro M, Cano A, Vidal E, Rivero A, Kindélan J. Pain in the lower limbs of a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42(3):392–3, 428–30.
57. Battu S, Garden F. Radiculopathy in a patient with HAART associated spinal epidural lipomatosis: a case report. *PM&R* 2010;2(9):S12–3.
58. Billings F, Hoyt MR, Billings F, Hoyt MR. Epidural lipomatosis causing new debilitating back pain in a patient with human immunodeficiency virus on highly active antiretroviral therapy. *Int J Obstet Anesth* 2012;21(4):367–70.
59. Moulignier A, Lafaurie M, Savatovsky J, Lamirel C. Back pain in HIV-infected patients may be due to spinal epidural lipomatosis. *J AIDS Clin Res* 2015;6(9):1000505.
60. Dank JP, Colven R. Protease inhibitor-associated angiolipomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1):129–31.
61. Torriani M, Hadigan C, Jensen ME, et al. Psoas muscle attenuation measurement with computed tomography indicates intramuscular fat accumulation in patients with the HIV-lipodystrophy syndrome. *J Appl Physiol* 2003;95(3):1005–10.
62. Beraldo RA, Vassimon HS, Aragon DC, Navarro AM, Albuquerque de Paula FJ, Foss-Freitas MC. Proposed ratios and cutoffs for the assessment of lipodystrophy in HIV-seropositive individuals. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(2):274–8.
63. Hazany S, Rojas R, Moonis G. Lipodystrophy of HIV (LDHIV) in the head and neck : imaging and clinical features. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;1:24–7.
64. Mialich MS, Dos Santos AP, da Silva BR, de Paula FJA, Jordao AA, Navarro AM. Relationship between adiposity indices, lipodystrophy, and sarcopenia in HIV-positive individuals with and without lipodystrophy. *J Clin Densitom* 2017;20(1):73–81.
65. Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15(8):975–82.
66. Martínez E, García-Viejo M a, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1266–73.
67. Vigano A, Brambilla P, Cafarelli L, et al. Normalization of fat accrual in lipoatrophic, HIV-infected children switched from stavudine to tenofovir and from protease inhibitor to efavirenz. *Antivir Ther* 2007;12(3):297–302.

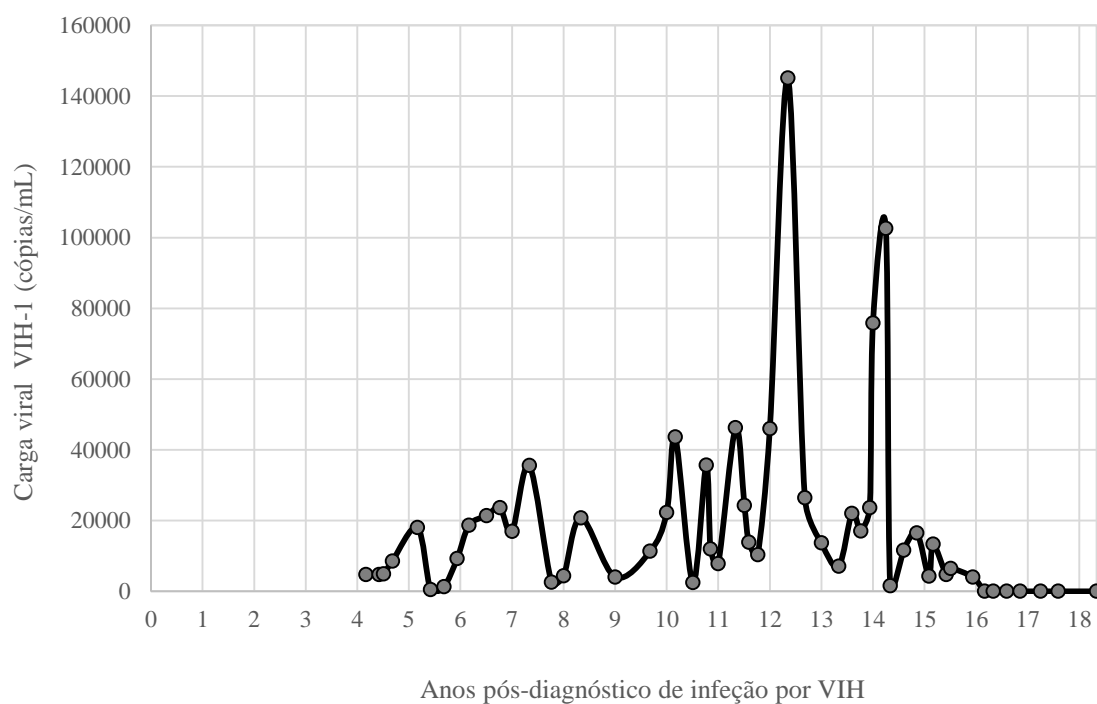
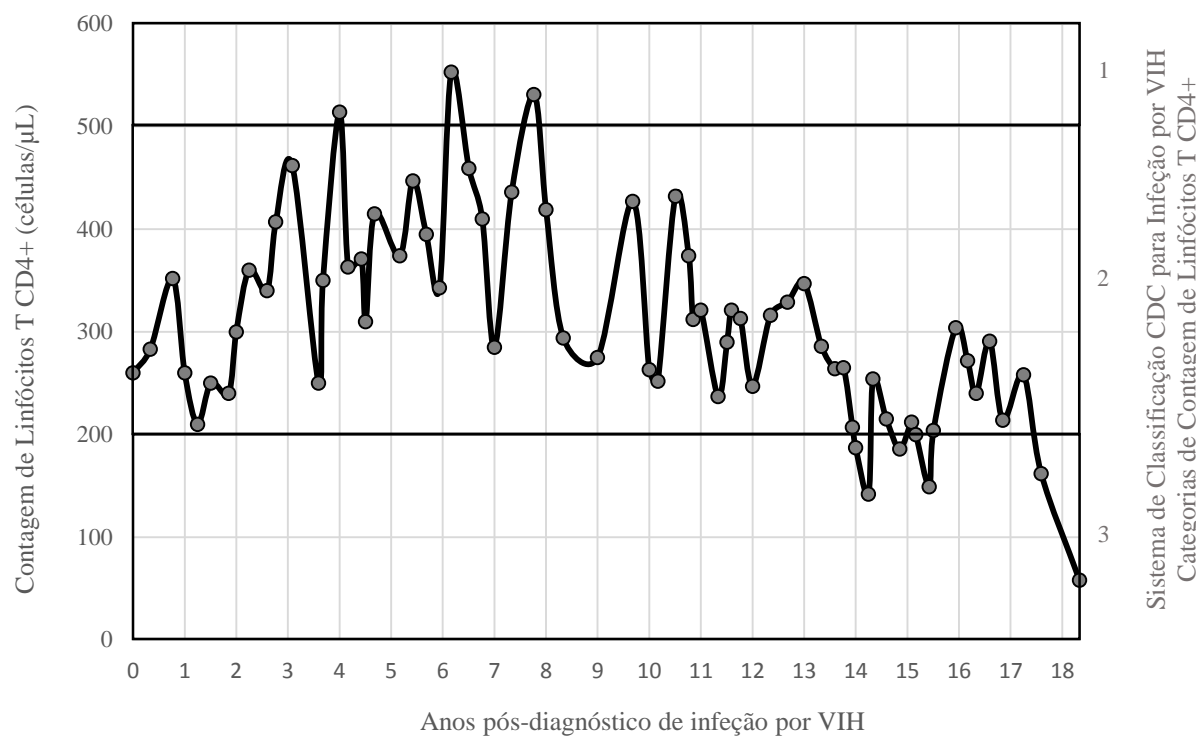
68. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18(7):1029–36.
69. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006;20(16):2043–50.
70. Wohl DA, Tien H, Busby M, et al. Randomized study of the safety and efficacy of fish oil (omega-3 fatty acid) supplementation with dietary and exercise counseling for the treatment of antiretroviral therapy – associated hypertriglyceridemia. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1498–504.
71. Jaggars JR, Prasad VK, Dudgeon W, et al. Associations between physical activity and sedentary time on components of metabolic syndrome among adults with HIV. *AIDS* 2015;26(11):1387–92.
72. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of hiv lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284(4):472–7.
73. Baldini F, Giambenedetto S Di, Cingolani A, Murri R, Ammassari A, Luca A De. Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study. *AIDS* 2000;14(11).
74. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, et al. Substitution of nevirapine or efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS* 2005;19(10):1051–8.
75. Hadigan C, Yawetz S, Thomas A, Havers F, Sax PE, Grinspoon S. Metabolic effects of rosiglitazone in HIV lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140(10):786–94.
76. Cavalcanti RB, Raboud J, Shen S, Kain KC, Cheung A, Walmsley S. A randomized, placebo-controlled trial of rosiglitazone for HIV-related lipoatrophy. *J Infect Dis* 2007;195(12):1754–61.
77. Sheth SH, Larson RJ. The efficacy and safety of insulin-sensitizing drugs in HIV-associated lipodystrophy syndrome: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Infect Dis* 2010;10:183.

78. Raboud JM, Diong C, Carr A, et al. A meta-analysis of six placebo-controlled trials of thiazolidinedione therapy for HIV lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2010;11(1):39–50.
79. Okada S, Konishi M, Ishii H. Pioglitazone therapy for HIV/HAART-associated lipodystrophy syndrome could increase subcutaneous fat mass in non-lipoatrophic but not in lipoatrophic regions. *BMJ Case Rep* 2016;
80. Patni N, Diaz EGL, Cabral MD, Siqueira LM, Diaz A. Worsening hypertriglyceridemia with oral contraceptive pills in an adolescent with HIV-associated lipodystrophy: a case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(11-12):1247–51.
81. Falutz J, Allas S, Blot K, et al. Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in patients with HIV. *N Engl J Med* 2007;357(23):2359–70.
82. Falutz J, Potvin D, Mamputu JC, et al. Effects of tesamorelin, a growth hormone-releasing factor, in hiv-infected patients with abdominal fat accumulation: A randomized placebo-controlled trial with a safety extension. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(3):311–22.
83. Falutz J, Mamputu JC, Potvin D, et al. Effects of tesamorelin (TH9507), a growth hormone-releasing factor analog, in human immunodeficiency virus-infected patients with excess abdominal fat: A pooled analysis of two multicenter, double-blind placebo-controlled phase 3 trials with safety extens. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(9):4291–304.
84. Lo J, You SM, Canavan B, et al. Low-dose physiological growth hormone in patients with HIV and abdominal fat accumulation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(5):509–19.
85. Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(3):239–52.
86. Grunfeld C, Thompson M, Brown SJ, Richmond G. Recombinant human growth hormone to treat HIV-associated adipose redistribution syndrome: 12-week induction and 24-week maintenance therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(3):286–97.
87. Loonam CR, O Dell SD, Mullen A. Conjugated linoleic acid isomers exert differential effects on an adipocyte model of HIV-associated lipodystrophy. *Curr HIV Res* 2016;Epub ahead.

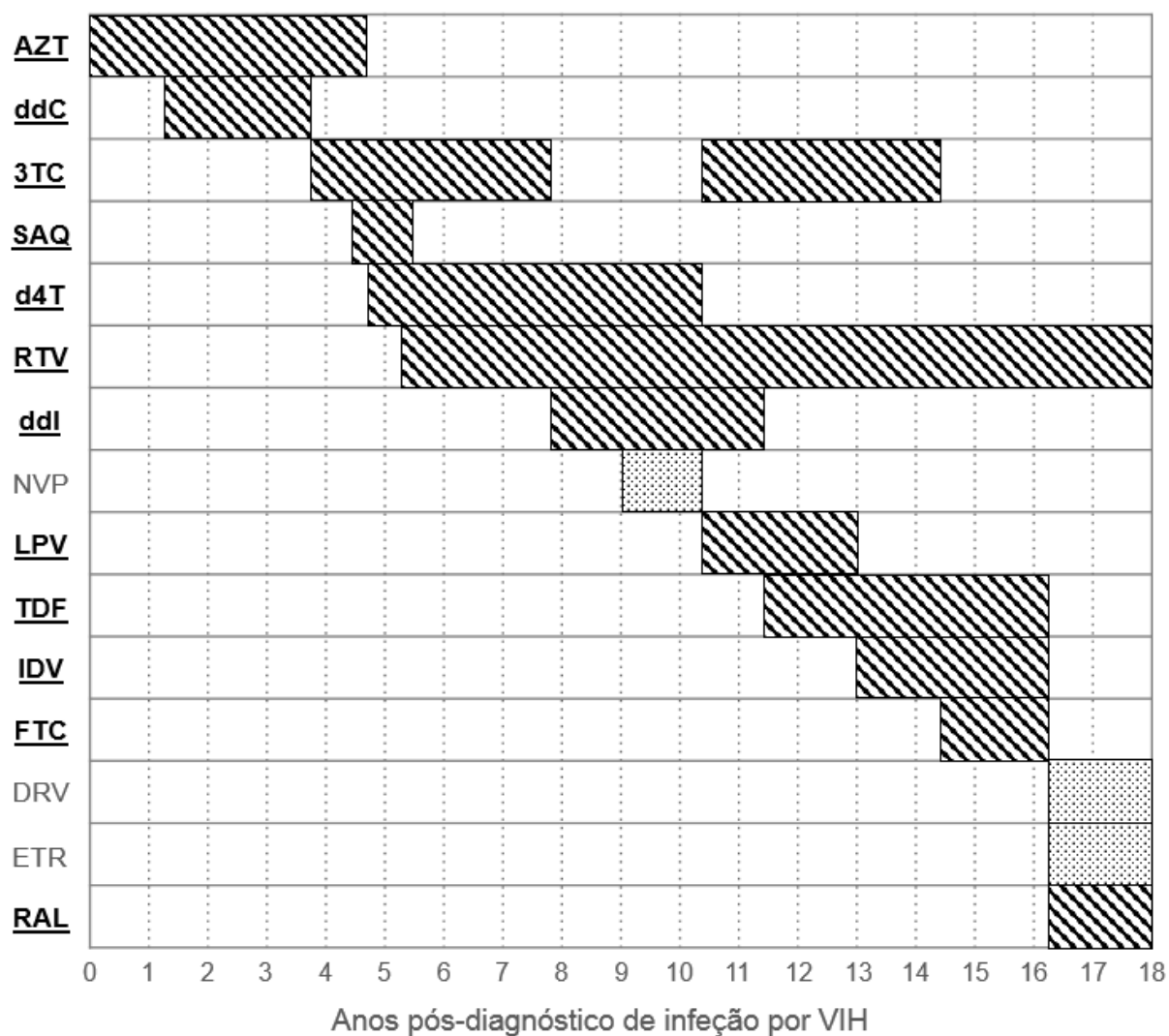
88. Vesterbacka J, Barqasho B, Haggblom A, Nowak P. Effects of co-trimoxazole on microbial translocation in HIV-1-infected patients initiating antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31(8):830–6.
89. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;68(3):256–63.
90. Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, et al. Reduced levels of D-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;70(4):329–37.
91. Davison SP, Timpone JJ, Hannan CM. Surgical algorithm for management of HIV lipodystrophy. *Plast Reconstr Surg* 2007;120(7):1843–58.
92. Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina J-M. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(4):393–8.
93. Quintas RCS, de Franca ER, de Petribu KCL, et al. Treatment of facial lipoatrophy with polymethylmethacrylate among patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): impact on the quality of life. *Int J Dermatol* 2014;53(4):497–502.
94. Gooderham M, Solish N. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatologic Surg* 2005;31(1):104–8.
95. Bechara FG, Gambichler T, Brockmeyer NH, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K. Hyaluronic acid new formulation: experience in HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatology* 2008;217(3):244–9.
96. Blashill AJ, Goshe BM, Robbins GK, Mayer KH, Safren SA. Body image disturbance and health behaviors among sexual minority men living with HIV. *Heal Psychol* 2014;33(7):677–80.
97. Blashill AJ, Gordon JR, Safren SA. Depression longitudinally mediates the association of appearance concerns to ART non-adherence in HIV-infected individuals with a history of injection drug use. *J Behav Med* 2014;37(1):166–72.
98. Mancini T, Secchiaroli G. Threats to identity: lipodystrophy and identity changes in


- people with HIV/AIDS. *Acta Biomed Heal Prof* 2015;86(S1):29–39.
99. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;RR – 17.
 100. Toshniwal PK, Glick RP. Spinal epidural lipomatosis: report of a case secondary to hypothyroidism and review of literature. *J Neurol* 1987;234(3):172–6.
 101. Fujisawa H, Hasegawa M, Tachibana O, Yamashita J. Spinal epidural lipomatosis associated with pituitary macroprolactinoma. *Acta Neurochir* 2002;144(2):213–4.
 102. Fessler RG, Johnson DL, Brown FD, Erickson RK, Reid SA, Kranzler L. Epidural lipomatosis in steroid-treated patients. *Spine* 1992;17(2):183–8.
 103. Kumar K, Nath RK, Nair CP, Tchang SP. Symptomatic epidural lipomatosis secondary to obesity. Case report. *J Neurosurg* 1996;85(2):348–50.
 104. Sivakumar K, Sheinart K, Lidov M, Cohen B. Symptomatic spinal epidural lipomatosis in a patient with Cushing's disease. *Neurology* 1995;45(12):2281–3.
 105. Bhatia K, Frydenberg E, Steel T, Ow-Yang M, Ho K, Grainger E. Spinal epidural lipomatosis due to a bronchial ACTH-secreting carcinoid tumour. *J Clin Neurosci* 2010;17(11):1461–2.
 106. Al-Khawaja D, Seex K, Eslick GD. Spinal epidural lipomatosis - a brief review. *J Clin Neurosci* 2008;15(12):1323–6.
 107. Beges C, Rousselin B, Chevrot A, et al. Epidural lipomatosis. Interest of magnetic resonance imaging in a weight-reduction treated case. *Spine* 1994;19(2):251–4.

ANEXO 1 – EVOLUÇÃO ANALÍTICA



ANEXO 2 – EVOLUÇÃO DOS ESQUEMAS DE TARC

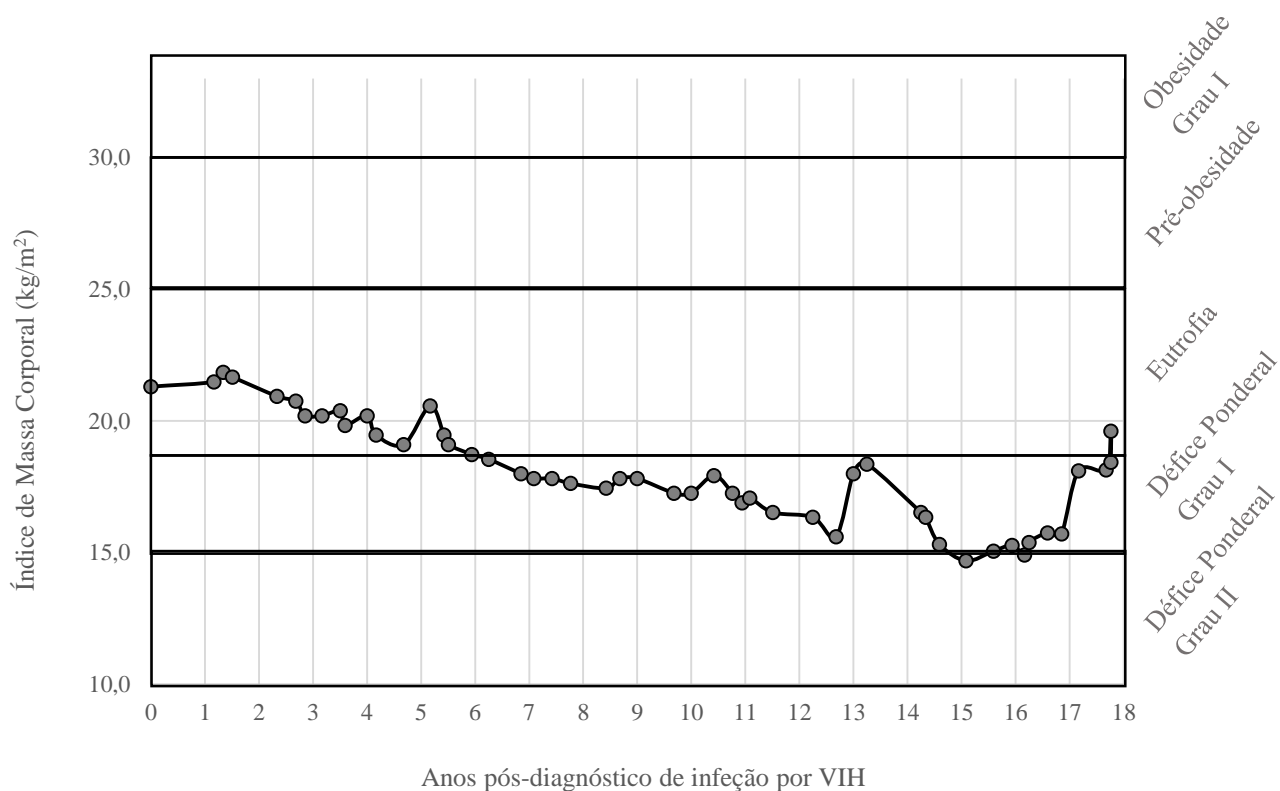
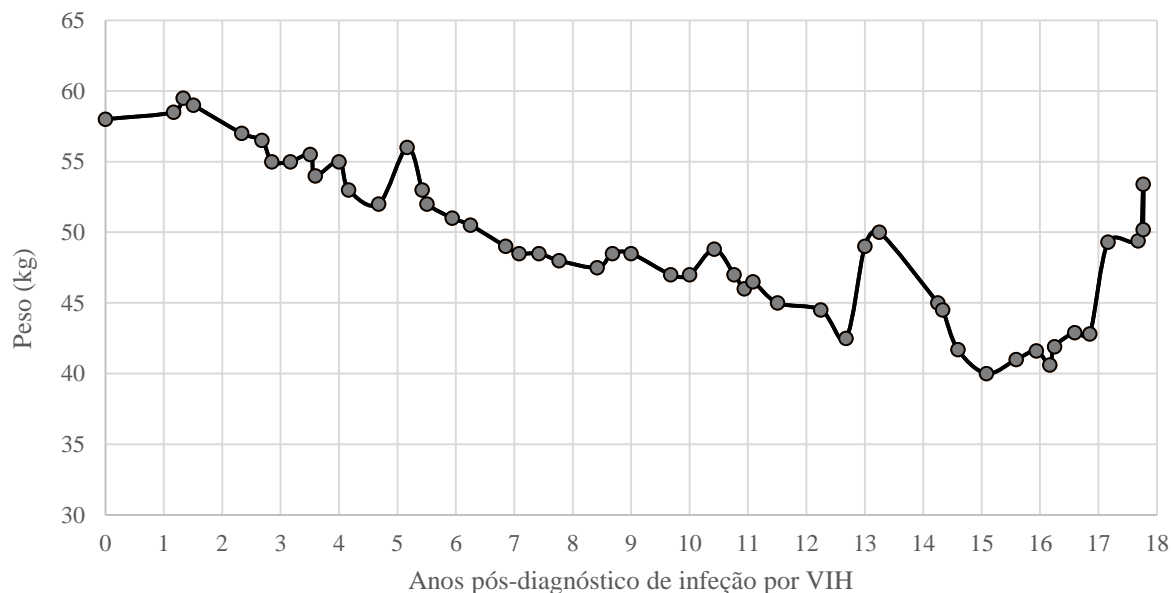


 Período de administração de fármacos sem associação demonstrada com lipodistrofia.^{11,12}

 Período de administração de fármacos com associação demonstrada com lipodistrofia.^{6,8,9,11,13,18,22,24,26-28,33,60,66-69,74}

3TC, Lamivudina. AZT, Zidovudina. d4T, Estavudina. ddC, Zalcitabina. ddl, Didanosina. DRV, Darunavir. ETR, Etravirina. FTC, Emtricitabina. IDV, Indinavir. LPV, Lopinavir. NVP, Nevirapina. RAL, Raltegravir. RTV, Ritonavir. SAQ, Saquinavir. TDF, Tenofovir.

ANEXO 3 – EVOLUÇÃO PONDERAL



ANEXO 4 – GENOTIPAGEM E PERFIL DE RESISTÊNCIA FARMACOLÓGICA AO 16º ANO PÓS-DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR VIH

VIH-1 do subtipo G

Transcriptase Reversa

Mutações relevantes: M41L, E44D/E, D67N, M184V, T215Y, K219E

Perfil de resistência aos NITRs:

Sensibilidade: ∅

Resistência Intermédia: abacavir, didanosina, tenofovir

Resistência: lamivudina, zidovudina, estavudina, emtricitabina

Perfil de resistência aos nNITRs:

Falsa sensibilidade

Protease

Mutações relevantes: I47V, I54V, L90M, F53M, A71V, T74S

Perfil de resistência aos Inibidores da Protease:

Sensibilidade: darunavir/ritonavir

Resistência Intermédia: amprenavir, atazanavir, indinavir,
lopinavir, tipranavir

Resistência: saquinavir

ANEXO 5 – AVALIAÇÃO ANALÍTICA REFERENTE AO INTERNAMENTO NO 18º ANO PÓS-DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO POR VIH

	Entrada	1º Dia de Internamento	Intervalo de Referência
Eritrócitos, contagem	<u>2,65</u>	<u>2,95</u>	3,8-5,1 x10 ¹² /L
Hemoglobina	<u>8,9</u>	<u>10,0</u>	12,0-15,3 g/dL
Hematócrito	<u>24,5</u>	<u>27,4</u>	36,0-46,0%
Volume globular médio	92,5	93,0	80,0-97,0 fL
Leucócitos, contagem	<u>2,82</u>	<u>2,87</u>	4,0-11,0 x10 ⁹ /L
Neutrófilos	2,17	2,07	1,9-7,5 x10 ⁹ /L
Eosinófilos	0,01	0,02	0,0-0,5 x10 ⁹ /L
Basófilos	0,01	0,03	0,0-0,5 x10 ⁹ /L
Linfócitos	<u>0,49</u>	<u>0,58</u>	1,0-4,8 x10 ⁹ /L
Monócitos	0,14	0,17	0,1-1,0 x10 ⁹ /L
Plaquetas, contagem	<u>114</u>	<u>118</u>	140-450 x10 ⁹ /L
Tempo de protrombina	11,3	10,8	11,6 seg.
INR	0,98	0,93	
aPTT	25,9	28,9	29,0 seg.
Glicose	<u>145</u>	98	70-110 mg/dL
Ureia	<u>61</u>	45	10-50 mg/dL
Creatinina	0,6	0,48	<0,7 mg/dL
Sódio	140	<u>134</u>	135-145 mmol/L
Potássio	3,9	4,2	3,5-5,1 mmol/L
Cloretos	—	98	98-107 mmol/L
Cálcio	—	9,0	8,6-10,2 mg/dL
Fósforo	—	<u>2,3</u>	2,4-5,1 mg/dL

Magnésio	—	1,7	1,3-2,7 mg/dL
Osmolalidade sérica	<u>299</u>	280	275-295 mOsm/Kg
Ácido úrico	—	4,1	3,1-7,8 mg/dL
ALT	<u>54</u>	<u>69</u>	10-49 U/L
AST	<u>39</u>	34	<34 U/L
GGT	—	<u>101</u>	<38 U/L
Fosfatase alcalina	—	<u>161</u>	45-129 U/L
Bilirrubina total	0,3	0,35	<1,0 mmol/L
Bilirrubina direta	—	0,11	<0,3 mg/dL
CK total	—	111	33-211 U/L
LDH	<u>615</u>	<u>747</u>	208-378 U/L
Proteína C reativa	<u>2,5</u>	<u>2,28</u>	<0,5 mg/dL

Gasimetria (sob oxigenoterapia com débito de 2L/min)

	Entrada	1º Dia de Internamento	Intervalo de Referência
pH	7,404	7,419	7,350-7,450
pCO ₂	41,1	42,6	35,0-45,0 mmHg
pO ₂	<u>59,4</u>	89,4	75,0-100 mmHg
sO ₂	<u>91,8</u>	98,5	92,0-98,5%
HCO ₃ ⁻	25,5	26,9	24-28 mmol/L
BE	1,0	2,9	mmol/L
Potássio	3,5	4,0	3,5-5,3 mmol/L
Sódio	<u>134</u>	<u>134</u>	135-148 mmol/L
Cloretos	105	100	98-106 mmol/L
Cálcio ionizado	1,27	1,28	1,13-1,32 mmol/L
Anion Gap	<u>6,8</u>	11,4	8-16 mmol/L
Glicose	<u>146</u>	86	67-104 mg/dL
Lactatos	5,0	7,0	4,5-18 mg/dL

Análise Sumária da Urina (Tipo II)

	Entrada	1º Dia de Internamento	Intervalo de Referência
Cor	—	Amarela	
Aspecto	—	Clara	
Densidade	—	1,015	1,005-1,025
pH	—	6,5	5,5-7,0
Glicose	—	250	Normal
Corpos Cetónicos	—	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	—	1,0	1 mg/dL
Bilirrubina	—	Negativo	Negativo
Nitritos	—	Negativo	Negativo
Proteínas	—	15	Negativo
Leucócitos	—	<u>Apr 125</u>	Negativo
Eritrócitos	—	Negativo	Negativo
Creatinina	—	10	mg/dL
Ratio Proteínas/Creatinina	—	<u>≥500</u>	<150 mg/g

Exames Culturais (1º Dia de Internamento)

Hemocultura Negativa

Urocultura Negativa

ANEXO 6 – PUBLICAÇÕES RELATIVAS A CASOS DE LIPOMATOSE EPIDURAL EM CONTEXTO DE INFECÇÃO POR VIH

Publicação	Género	Idade (anos)	Esquema TARc (duração)	Corticoterapia (duração)	Sintomatologia	Localização da lesão	Atitude Terapêutica	Evolução
Ebright <i>et al</i> ⁵² 2001	M	38	Lamivudina (3A) Zidovudina (3A) Ritonavir (4M)	Dexametasona (1A)	Paraparesia dos MIs Instabilidade na marcha Incontinência urinária	T1-T12 L5-S1	Laminectomia decompressiva	Remissão clínica parcial
Cersósimo <i>et al</i> ⁵³ 2002	M	35	Indinavir (10M) Lamivudina (10M) Estavudina (10M)	Ø	Paraparesia dos MIs Hipoestesia e parestesia distal a T4	T4-T10	Substituição de indinavir por nevirapina Amitriptilina 100mg/dia durante 3M	Remissão clínica total Redução das dimensões da lesão
Schürmann <i>et al</i> ⁵⁴ 2005	M	43	Lopinavir (3A) Ritonavir (3A) Lamivudina (3A) Zidovudina (3A)	?	Paraparesia dos MIs Hipoestesia dos MIs Instabilidade na marcha Retenção urinária	C4-T5	Substituição do esquema para zidovudina, lamivudina, abacavir, nevirapina	Manutenção do quadro

Vince <i>et al</i> ⁵⁵ 2005	M	41	Inclui Inibidores da Protease	Corticoterapia não especificada (?)	Paraplegia dos MIs Parestesia dos MIs Instabilidade na marcha	?	Laminectomia descompressiva	Remissão clínica total
García-Lázaro <i>et al</i> ⁵⁶ 2006	M	44	Tenofovir (1A) Didanosina (1A) Atazanavir (8M) Ritonavir (8M)	?	Dor nos MIs Instabilidade na marcha Incontinência urinária	Distal a L5	Refratária a terapêutica médica não especificada	Morte por pneumonia adquirida na comunidade
Battu <i>et al</i> ⁵⁷ 2010	M	53	Abacavir (7A) Lamivudina (7A) Zidovudina (7A)	Ø	Lombalgia Parésia, parestesia e edema do MI esquerdo	L2-S1	Fisioterapia	?
Billings <i>et al</i> ⁵⁸ 2012	F	32	Lamivudina (?) Zidovudina (?) Atazanavir (?) Ritonavir (?)	?	Lombalgia com irradiação para os MIs Instabilidade na marcha	L4-S1	Fisioterapia Gabapentina	Remissão clínica parcial
Moullignier <i>et al</i> ⁵⁹ 2015	F	56	Etravirina (?) Raltegravir (?) Tenofovir (?)	?	Lombalgia com irradiação para os MIs	T12-S1	Dieta hipocalórica Analgésia	Remissão clínica total Redução das dimensões da lesão

